UNIVERSITÉ DE BORDEAUX
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1955 — N° 197

L'hypoprotéinémie essentielle de l'enfant

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le Vendredi 9 Décembre 1955

par

Michel DESCHAMPS

Né le 3 Mars 1930 à PÉRIGUEUX (Dordogne)

Externe des Hôpitaux

Examinateurs de la Thèse :

MM. FONTAN, professeur — *Président*
SARIC, professeur
VERGER, agrégé — *Juges*
LAVIGNOLLE, agrégé

BORDEAUX
IMPRIMERIE SAMMARCELLI FRÈRES
80 bis, Cours de l'Argonne

1955

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547308_0027

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1955 — N° 197

L'hypoprotéinémie essentielle de l'enfant

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le Vendredi 9 Décembre 1955

par

Michel DESCHAMPS

Né le 3 Mars 1930 à PÉRIGUEUX (Dordogne)

Externe des Hôpitaux

Examinateurs de la Thèse :

MM. FONTAN, professeur — *Président*
SARIC, professeur
VERGER, agrégé — *Juges*
LAVIGNOLLE, agrégé

BORDEAUX
IMPRIMERIE SAMMARCELLI FRÈRES
80 bis, Cours de l'Argonne

1955

FACULTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

DOYENS HONORAIRES : MM. DUPÉRIÉ, CHELLE, PORTMANN
DOYEN : M. SIGALAS. — ASSESSEUR : M. TAYEAU

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. A. MANDOUL, ANDÉRODIAS, ROCHER, LANDE, DUVERGEY, CARLES, LEURET, PÉRY, CHARRIER, DUBREUIL, CRUCHET, PERRENS

PROFESSEURS :

	MM.
Clinique médicale	N.
	BROUSTET
Clinique chirurgicale	PAPIN
	MASSÉ
Clinique d'accouchements	M. RIVIÈRE
Clinique gynécologique	MAGENDIE
Anatomie pathologique et microscopie clinique	DE GRAILLY
Anatomie	DUFOUR
Anatomie générale et histologie	MAYER
Hygiène et Clinique de la tuberculose	PIECHAUD
Médecine légale et médecine du travail	DERVILLÉE
Electroradiologie et clinique d'électricité médicale	REBOUL
Chimie	MESNARD
Matière médicale	J. GOLSE
Pharmacie	VITTE
Physiologie	FABRE
Clinique médicale des maladies des enfants	FONTAN

	MM.
Zoologie et parasitologie	SIGALAS
Pathologie générale et expérimentale	SARIC
Clinique ophtalmologique	N.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	POUYANNE
Clinique médicale et des maladies infectieuses	AUBERTIN
Chimie biologique et médicale	TAYEAU
Physique médicale et pharmaceutique	PIFFAULT
Médecine coloniale et Clinique des maladies exotiques	BONNIN
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	JOULIA
Clinique des maladies des voies urinaires	DARGET
Clinique des maladies nerveuses et mentales	DELMAS-MARSALET
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	G. PORTMANN
Toxicologie et hygiène appliquée	CASTAGNOU
Clinique odonto-stomatologique	DUBECQ
Botanique et cryptogamie	GIRARD
Thérapeutique	F.-J. TRAISSAC
Hydrologie thérapeutique et climatologie	BUBARRY

PROFESSEUR A TITRE PERSONNEL :

M. BLANQUET (Section Pharmacie)

PROFESSEURS SANS CHAIRE :

MM. MAHON (Obstétrique), PAUTRIZEL (Parasitologie), Mlle ROUGIER (Physiologie), M. MOUSTARDIER (Bactériologie)

MAITRES DE CONFÉRENCES AGRÉGÉS :

	MM.
Anatomie pathologique	LÉGER
Anatomie	RIGAUD
	CABANIE
Biochimie médicale	NEUZIL
Pathologie expérimentale	FAURE
Physique médicale	DUHAMEL

	MM.
Pharmacie (1re Section)	R. GOLSE
	ROMAIN
Pharmacie (2e Section)	MASQUELIER
	QUILICHINI
Pharmacie (3e Section)	CAZAUX

CHARGE DES FONCTIONS DE MAITRE DE CONFÉRENCES AGRÉGÉ :

M. STOLL (Histologie)

AGRÉGÉS EN EXERCICE :

	MM.
Médecine générale	BERGOUIGNAN
	LENG-LÉVY
	MORETTI
	LAVIGNOLLE
	MARTIN-DUPONT
	DAVID-CHAUSSE
	J. RIVIÈRE
Chirurgie générale	LAUMONIER
	CHAVANNAZ
	VILLAR
	TINGAUD
	DEPAULIS
	DARMAILLACQ

	MM.
Obstétrique	CHASTRUSSE
	FAUGÈRE
Ophtalmologie	BESSIÈRE
	CORCELLE
Oto-rhino-laryngologie	DESPONS
	M. PORTMANN
Dermatologie et shyphiligraphie	LE COULANT
Pédiatrie et puériculture	VERGER
Médecine légale et médecine du travail	L'ÉPÉE
Electra-radiologie	LACHAPÈLE
Odonto-stomatologie	BENOIT
Urologie	LANGE
Neurologie et psychiatrie	BLANC
Pneumo-phtisiologie	FREOUR

COURS COMPLÉMENTAIRES :

	MM.
Médecine opératoire	LAUMONIER
Accouchements	CHASTRUSSE
	FAUGÈRE
Puériculture	VERGER
	PÉRY
Législation pharmaceutique	COUSTOU
Cryptogamie	LAUBIE
Obstétricie sociale	MAHON
Organographie et physiologie végétale	TEMPÈRE
Chimie biologique analytique	MARQUEVIELLE
Chimie analytique	BABIN
Pathologie chirurgicale	VILLAR
	CHAVANNAZ
	TINGAUD
	LAPORTE
	DARMAILLACQ

	MM.
Zoologie pharmaceutique	BAILENGER
Physiologie	BENELLI
Toxicologie et Hygiène	Mlle LARCEBAU
Phytopharmacie	CORTES!
Droit médical international	AUBY
Médecine légale	L'ÉPÉE
Séméiologie médicale	LAVIGNOLLE
Séméiologie chirurgicale	DEPAULIS
Embryologie	STOLL
Pathologie médicale	BERGOUIGNAN
	LÉVY
	MORETTI
	DAVID-CHAUSSE
	RIVIÈRE
	MARTIN-DUPONT

Le Secrétaire principal de la Faculté : GAYRAUD

Par délibération du 5 Août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation, ni improbation.

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

A MON PERE ET A MA MERE

Témoignage d'affectueuse reconnaissance.

A TOUTE MA FAMILLE

A TOUS MES AMIS

Au Docteur Claude MARTIN

Assistant des Hôpitaux,

Qui nous a inspiré le sujet de cette thèse

Avec toute notre gratitude pour l'aide précieuse qu'il nous a apportée dans la réalisation de ce travail.

A MES MAITRES DE LA FACULTE ET DES HOPITAUX

A NOS JUGES :

Monsieur le Professeur agrégé LAVIGNOLLE

Agrégé de Médecine Générale,
Médecin des Hôpitaux,

Monsieur le Professeur agrégé VERGER

Agrégé de Puériculture,
Médecin des Hôpitaux,
Officier d'Académie,

Monsieur le Professeur R. SARIC

Professeur de Pathologie Générale et Expérimentale,
Médecin des Hôpitaux,

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR FONTAN

Professeur de Clinique Médicale des Maladies des Enfants,
Médecin des Hôpitaux,
Chevalier de la Légion d'honneur,
Officier de l'Instruction Publique,
Commandeur du Nicham El Iftiquar,

Qui nous a fait le très grand honneur d'accepter la présidence de notre jury de thèse.

Hommages respectueux.

INTRODUCTION

En 1933, Myers et Taylor, de Boston, rapportaient l'observation d'un sujet de 51 ans atteint d'œdème des membres inférieurs et des bourses. Cet œdème avait débuté à l'âge de 4 ans et persistait depuis, léger mais constant, malgré tous les traitements entrepris. Il avait augmenté sensiblement au cours des cinq dernières années, de façon plus nette encore durant les trois mois précédant l'hospitalisation; il était influencé favorablement par le repos au lit.

On ne pouvait retenir aucun des antécédents familiaux ou personnels de ce malade, si ce n'est peut-être une légère imprégnation alcoolique, relativement récente, et qui expliquait sans doute quelques anomalies de la fonction hépatique (tolérance diminuée au glucose et au galactose). Un examen systématiquement complet de ce sujet était alors entrepris et ne réussissait à mettre en évidence que deux anomalies :

— L'une, clinique : l'œdème;

— L'autre, biologique : un abaissement marqué du taux des protéines plasmatiques dont le chiffre était de 36 grammes par litre.

Par ailleurs, l'hémogramme était normal, le taux du cholestérol était dans les limites physiologiques, seule la calcémie était abaissée à 79 mmg par litre. L'examen des urines était normal.

Devant l'impossibilité d'apposer sur cette hypoprotéinémie une étiquette étiologique précise (carence alimentaire, troubles de l'assimilation intestinale ou de la synthèse hépatique, atteinte endocrinienne, fuite rénale de l'albumine), les auteurs proposaient le terme d'hypoprotéinémie essentielle ou idiopathique.

Depuis cette époque, des observations isolées ont été publiées en petit nombre, tant chez l'adulte que chez l'enfant. La rareté relative de cette affection, associée à l'intérêt que suscite sa physiopathologie nous a incité :

— A rapporter un nouveau cas de cette maladie.

— A faire une revue générale des principaux cas connus, en nous limitant plus spécialement au cadre de l'enfance.

— A essayer d'ébaucher un tableau général de l'affection.

— A aborder les problèmes pathogéniques et nosologiques qu'elle évoque.

OBSERVATION ORIGINALE

L'observation rapportée due à l'obligeance de M. le Professeur Fontan et du Docteur Cl. Martin, est celle d'une fillette suivie maintenant depuis quatre ans, dont les troubles cliniques et biologiques réalisent un tableau complet du syndrome d'hypoprotéinémie idiopatique. Malheureusement, les parents ont toujours refusé l'hospitalisation et se sont montrés hostiles aux examens complémentaires sanguins, limitant ainsi les possibilités d'investigation, sauf au moment des poussées évolutives.

HISTOIRE DE LA MALADIE.

A... (Germaine), née le 3 mai 1946, vient consulter pour la première fois en octobre 1951, pour un mauvais état général, (amaigrissement, perte de l'appétit) associé à des crises diarrhéiques répétées.

L'étude des antécédents n'apporte pas de renseignements intéressants. La première enfance s'est passée sans incident marquant en dehors de quelques infections communes de caractère bénin. Seul un asthme d'intensité moyenne et une forte réactivité cutanée (prurigo-dermographisme) sont à retenir. Les parents et grands-parents sont en bonne santé, un frère aîné se porte bien.

L'examen clinique révèle un abdomen distendu, ballonné, souple et indolore, sans hépatomégalie ni splénomégalie. La peau est pâle et présente de légers œdèmes palpébraux et malléolaires. Les autres organes sont normaux. L'étude des urines et des selles ne décèle aucune anomalie. Le traitement instauré (Stovarsol + complexes vitaminiques + Méthionine) n'amène aucune amélioration.

Les troubles s'intensifient au contraire et prennent un caractère rythmique avec alternativement prédominance des œdèmes ou de la diarrhée.

Pendant quelques jours les selles sont peu abondantes mais

les œdèmes s'installent, tandis que baisse la diurèse; puis, sans raison apparente survient une débâcle diarrhéique qui évacue les œdèmes.

Le 8 novembre 1951, l'état s'aggrave brutalement, la diarrhée devient permanente et s'accompagne d'une crise de tétanie extrêmement intense : carpospasme et pédospasme douloureux persistant sans rémission pendant dix-huit heures, hyperréflectivité généralisée, signe de Chvostek, etc. En dehors d'une langue dépapillée, le reste de l'examen est normal.

La thérapeutique est modifiée : calcithérapie intraveineuse, vitamine B 12 et Bécozyme intramusculaire, Calcamine, Hordénine.

En même temps divers examens sont pratiqués :

Sang :

Globules rouges : 4.640.000.
Hémoglobine : 95 %.
Globules blancs : 8.400.
Poly. : 86 %.
Lympho. : 14 %.
Urée : 0,22 g/l.
Cholestérol : 1.80 g/l.
Calcium : 0,068 g/l (dosage pratiqué après le début de la calcithérapie).
Protides :
Totaux : 46 g/l.
Albumine : 25,5.
Globulines : 20,5.
Rapport A/G : 1,2.

Urines : examen chimique et cytobactériologique normal. Absence constante d'albuminurie.

Selles : selles ocre jaune clair, très liquides, d'odeur aigrelette. Examen microcopique normal : pas de parasites ni de graisses neutres, fibres musculaires bien digérées, flore saccharolytique prédominante. Ces résultats font compléter la thérapeutique déjà entreprise par un régime hyperprotidique. Les troubles s'amendent rapidement, les crises tétaniques s'espacent tandis que l'hyperréflectivité s'atténue en quelques jours; la diarrhée se fait moins abondante puis les selles redeviennent moulées tandis que

les œdèmes font place à un amaigrissement important. Le régime carné est maintenu : deux mois plus tard, l'enfant a retrouvé un état clinique satisfaisant, mais présente encore une bouffissure sous-orbitaire discrète.

Après avoir discuté de différentes étiologies (maladie cœliaque, sprue, parasitose intestinale, néphrose, etc.) aucune étiquette n'est apposée sur cet état.

L'année suivante, l'enfant séjournant chez sa grand-mère sur la côte méditerranéenne, présente pendant l'automne des désordres comparables avec diarrhée et tétanie. Après divers tâtonnements, les médecins qui la suivent reprennent la thérapeutique antérieure et tout rentre dans l'ordre.

En novembre 1953, les accidents recommencent, crises diarrhéiques alternant avec des poussées œdémateuses, hyperréflectivité sans crise tétanique toutefois.

Une nouvelle série d'examens peut être faite le 3 décembre 1953 :

Sang :

Globules rouges : 4.420.000.
Hémoglobine : 90 %.
Globules blancs : 6.200.
Poly. : 74 %.
Lympho.-mono. : 26 %.
Protides :
Totaux : 32,2 g/l.
Albumine : 19,1.
Globulines : 13,1.
Rapport A/G : 1,45.

Urines : Albumine : 0.

Le culot urinaire ne montre aucun élément anormal.

Selles : examen microscopique : fibres musculaires bien digérées; quelques grains d'amidon incomplétement attaqués; absence de graisse neutre, mais quelques cristaux d'acides gras.

Recherche des parasites négative.

Flore saccharolytique.

Ph : 6,6.
Albumine solide : 0,25 g/%.

Ammoniaque et acide aminés : 4,8 %.

Acides organiques totaux : 20 cc/%.

Le 12 décembre 1953 ce bilan est complété :

Protides :

Totaux : 41 g/l.

Albumine : 23.

Globulines : 18.

Rapport A/G : 1,27.

Calcémie : 85 mg. Calcium ionisé : 47 mg.

Urée sanguine : 0,35 g/l.

Cholestérol : 1.70 g/l.

Prothrombine : 100 %.

Test de Hanger : 5' Vernes.

Test de Mac Lagan : négatif.

Entre temps, la reprise du régime hyperprotidique a fait céder les désordres cliniques.

Une électrophorèse pratiquée le 16 décembre 1953 montre une diminution globale de toutes les fractions protidiques à l'exception des alpha 2 globulines qui sont légèrement augmentées.

Fin janvier 1954, l'examen urinaire tout en confirmant l'absence constante d'albuminurie et de glycosurie met en évidence une élimination anormale de l'azote non uréique. Le coefficient de Maillard s'avére nettement pathologique :

$$\frac{\text{N ammoniacal et aminé}}{\text{N total (urée + ammoniac et acide aminé)}} = 0{,}09$$

au lieu de 0,03 à 0,06, malgré une bonne concentration uréique urinaire (19 g/l).

Une chromatographie urinaire confirme ce trouble et atteste une amino-acidurie environ double de la normale quantitativement et qualitativement; on relève une élimination importante de taurine, acide glutamique, acide aspartique, asparagine, glycocolle, arginine et la présence de méthionine, valine, tryptophane, leucine et lysine.

Le 25 mars 1954 un dosage chimique des acides aminés urinaires confirme la persistance d'une élimination anormale :

N total : 11,64 g %.

N aminé : 1,70 g % (Normal 100 à 300 mg pour l'adulte).

Rapport % : 14,5 % (Normal 3 %).

Le taux d'élimination des phosphates urinaires s'avère normal : 1,6 g/‰ (exprimé en P2 O5).

Ces divers dosages sanguins et urinaires n'ont pu être complétés par une étude du sang en période de rémission des troubles. Cependant la persistance de l'hyperaminoacidurie à ce moment nous fait croire que l'hypoprotéinémie est constante mais atténuée; la pose d'un garrot sur le bras suffit en effet à déterminer un œdème de façon rapide. Un incident survenu récemment permet également de penser à la persistance du désordre; au mois d'octobre 1954, à la suite d'une rhinopharyngite banale compliquée d'otite suppurée, des œdèmes discrets mais indiscutables ont reparu.

Le dernier bilan dont nous disposons date du 25 juin 1955.

Globules rouges : 4.760.000.
Hémoglobine : 90 %.
Valeur globulaire : 1.
Globules blancs : 13.000.
Poly-neutro. : 80 %.
Lympho. : 9 %.
Mono. : 11 %.
Pas d'anisocytose ni de poikilocytose.
Pas de thrombopénie.
Protides :
Totaux : 45,8 g/l.
Albumine : 21,9.
Globulines : 23.9.
Rapport : 0,91.

Malgré cet état chronique entrecoupé d'accidents aigus évoluant depuis quatre ans, le développement statural et pondéral de l'enfant reste normal. Taille : 130 cm. Poids : 26 kg. à 8 ans et demi. Une alimentation hypercarnée semble atténuer l'hypoprotéinémie et empêcher le retour de désordres cliniques graves. L'asthme, qui a déjà été signalé, persiste malgré des cures répétées à la Bourboule, mais reste discret; on peut d'ailleurs se demander si l'hypoprotéinémie chronique ne favorise l'œdème bronchique et ne joue pas un rôle dans la persistance de l'asthme.

En résumé, il s'agit d'une fillette suivie depuis quatre ans pour des troubles récidivants faits d'œdème, de diarrhée, de crises

tétaniques évoluant pendant les périodes de rémission sur un fond d'infiltration discrète des téguments, sans retentissement sur la croissance. Au point de vue humoral, l'hypoprotéinémie paraît l'essentiel et ne semble relever d'aucune des étiologies jusqu'ici connues. Ces constatations nous font rattacher ce désordre au groupe des hypoprotéinémies idiopathiques; nous allons maintenant passer en revue les différentes observations antérieurement publiées.

OBSERVATIONS ANTÉRIEURES

Nous les classerons en deux groupes, suivant l'aspect aigu ou chronique de l'évolution.

Observations à évolution chronique.

OBSERVATION n° 1 (Thompson, Quarrie et Bell [1936]).

C'est le cas d'un enfant de sexe masculin qui depuis l'âge de 13 mois présentait des œdèmes généralisés, avec ascite, extrêmement variables dans leur évolution. La maladie dura quinze mois pendant lesquels l'enfant présenta une coqueluche et une pneumonie légère. La mort survint au cours d'une broncho-pneumonie qui s'était déclarée à la suite d'une otomastoïdite opérée.

Le seul trouble humoral décelé au cours de nombreux examens a été une hypoprotéinémie :

Protides totaux : 34 g/l.
Albumine : 19.
Globulines : 15.
Rapport A/G : 1,26.

L'autopsie a révélé que le foie qui, macroscopiquement, paraissait sain, était, à l'examen histologique, altéré : il existait de rares et petits foyers de nécrose périphérique du lobule hépatique, lésions qui, selon les auteurs, rappelaient celles observées dans les états de malnutrition grave et prolongée.

OBSERVATION n° 2 (Schick et Greenbaum [1945])

C'est l'histoire d'une jeune malade, vue pour la première fois à l'âge de 12 semaines, mais dont les parents n'acceptèrent l'hospitalisation qu'à l'âge de 11 ans. Dans les antécédents familiaux on relève chez la mère des œdèmes dans l'adolescence (au cours de la première guerre mondiale, en période de privation protéique).

Au moment de l'hospitalisation de l'enfant, la mère présente 55 g d'albumine et 11 g de globulines par litre, le père 41 g d'albumine et 19 g de globulines par litre. L'accouchement a été normal; un hématome du sternocléidomastoïdien et un œdème de la région génitale viennent compliquer la période néonatale. A l'âge de 12 semaines apparut un œdème au niveau du cou et de l'aine; il persista la première année. A l'âge de 5 ans se manifesta un œdème des membres inférieurs, accompagné d'ascite et d'un œdème plus discret de la face. Ces symptômes s'atténuaient avec le repos au lit, s'aggravaient au contraire à la marche. L'œdème s'accentua nettement à partir de 8 ans. L'enfant eut les oreillons à 7 ans, la rougeole à 10 ans.

Lors de son hospitalisation, l'examen montrait une enfant de 11 ans bien développée. Il y avait une légère bouffissure des paupières et un œdème important des membres inférieurs, ainsi qu'une légère ascite. Par ailleurs, l'examen était négatif. Au repos au lit l'œdème diminua, mais reprit dès que la malade se leva. Un régime riche en protides et en vitamines fut sans effet.

Des radiographies osseuses et digestives se révélèrent normales, ainsi qu'un électrocardiogramme. Le laboratoire montrait :

Hématies : 5.000.000.
Hémoglobine : 100 %.
Globules blancs : 8.000.
Eosino : 1 %.
Plaquettes : 200.000.
T.C. : 5' — T.S. : 3'.
Protides totaux : 41 g/l.
Albumine : 33.
Globulines : 8.
Rapport A/G : 4,12.
Electrophorèse, pas de gamma-globulines.
Cholestérol : 3 g/l.
Cholestérol estérifié : 2,25.
Calcium : 83 mg.
Tolérance au galactose normale.
Suc gastrique : acide chlorhydrique libre normal.
Urée : 0,11 g/l.
Urines : pas d'albumine, pas d'éléments figurés.

OBSERVATION n° 3 (Salomonsen [1945])

Il s'agit d'un cas d'œdème généralisé chronique, très variable dans son intensité, chez une enfant de 4 ans. Il était lié à un degré considerable d'hypoprotéinémie dont aucune des causes habituelles ne peut être mise en évidence.

Le bilan biologique montre en effet :

Protides totaux entre 25,4 et 31,9 g/l.
Albumine : entre 11,9 et 17,4.
Globulines : entre 13,5 et 17,8.
Rapport A G : entre 0,89 et 1,2.
Sodium : 3,27 g/l.
Potassium : 222,5 mg/l.
Calcium : 95 mg.
Cholestérol : entre 1,24 et 1,56 g/l.
Réserve alcaline : 45 volumes.

OBSERVATION n° 4 (Jonsson et Lagercrantz [1950])

Un enfant de 18 mois présente un œdème généralisé, de l'ascite et des troubles digestifs traduits par des selles nombreuses et glaireuses, ainsi que des vomissements. Tous ces symptômes sont, sans cause apparente, des plus variables dans leur intensité et leur évolution.

Le bilan biologique montre :

Protides totaux : 31 g/l.
Albumine : 10.
Globulines : 21.
Rapport A/G : 0,47.
Urée : 0,28 g/l.
Cholestérol : 1,82.
Calcium : 76 mg.
Tests hépatiques normaux.

La mort survient après trois mois d'évolution, précédée par une hypertrophie légère et progressive du foie, et une crise de tétanie.

A l'autopsie, le seul organe atteint est le foie : dégénérescence graisseuse modérée, altérations portant surtout sur les espaces

interlobulaires où l'on note une infiltration lymphoplasmoleucocytaire, avec augmentation du tissu conjonctif.

OBSERVATION n° 5 (O'Donovan, Gräth et Galvin [1950])

Ces auteurs présentent le cas d'un jeune homme de 19 ans dont la maladie dure depuis l'âge de 7 ans. Elle est caractérisée par des poussées d'œdème évoluant de façon très capricieuse et prédominant au visage, aux membres inférieurs et à l'abdomen. Le malade a présenté en outre des infections répétées (appendicite aiguë et deux pneumonies en 1948 et 1949) et six crises de tétanie (il était facile de provoquer de telles crises par hyperpnée).

Le bilan biologique montre :

Protides totaux : 25 g/l.
Albumine : 11.
Globulines : 14.
Rapport A/G : 0,78.
Calcium : 93 mg.
Achlorhydrie gastrique.

Une biopsie hépatique a été pratiquée dix ans après le début clinique de la maladie et a montré une légère surcharge graisseuse périportale et une sclérose discrète de la même région.

OBSERVATION n° 6 (Debré, Royer, Lestradet, Reiser [1953])

Les auteurs rapportent l'observation d'un enfant de 8 ans chez lequel les troubles ont débuté vingt mois auparavant. C'est un enfant unique, né de parents bien portants. Ses antécédents personnels sont minimes : varicelle à 3 ans, amygdalectomie à 4 ans.

Au mois d'août 1949 sont apparus brusquement des œdèmes de la face et des membres inférieurs, d'importance notable, évoluant par poussées, disparaissant sans raison apparente pendant un à deux mois pour réapparaître ensuite. L'examen clinique est négatif, les urines ne révèlent aucun signe de néphrose ou de néphrite. L'enfant est hospitalisé à plusieurs reprises, aucun diagnostic n'est porté. En septembre 1950 apparaissent des troubles digestifs : diarrhée intermittente, caractérisée par l'émission quotidienne de plusieurs selles fétides, mousseuses et muqueuses. En

janvier 1951 les œdèmes sont devenus très importants et presque permanents : ils envahissent les paupières, la région abdominale, et surtout les membres inférieurs. Vers la même époque, on note un incident infectieux sous forme d'érysipèle de la paroi abdominale, et trois accès de tétanie (plusieurs crises semblables étaient survenues antérieurement). En février 1951 le jeune malade est hospitalisé à Paris. Il est pâle, apathique; les œdèmes sont très accentués, boursouflant les paupières et les joues, rendant l'abdomen globuleux et déplissant l'ombilic, infiltrant les membres inférieurs. La langue est rouge, dépapillée; il existe une pilosité marquée de la lèvre supérieure et des membres inférieurs. A part un signe de Chvostek bilatéral et très net, l'examen est négatif. L'enfant élimine chaque jour une à deux selles pâteuses, fétides et parfois mucomembraneuses. L'état de l'enfant se maintient identique durant son séjour à l'hôpital, mais il présente à plusieurs reprises des crises de type tétanique et succombe subitement au décours de l'une d'elles, le 8 avril.

Un bilan biologique avait montré :

— *Sang :*

Hématies : 3.710.000.
Hémoglobine : 65 %.
Globules blancs : 8.000.
Poly neutro : 90 %.
Eosino : 3 %.
Lympho : 4 %.
Mono : 3 %.
Urée : 0,18 g l.
Lipides totaux : 8,5.
Cholestérol total : 1,6.
Cholestérol estérifié : 1,1.
Protides totaux : 34.
Albumine : 14.
Globulines : 20.
Rapport A/G : 0,7.
Calcium : 66 mg.
R.A. : 40 volumes.
Sodium : 3,5 g.
Potassium : 140 mg.

— *Urines :* tous les examens sont normaux.

— *Autres examens :*

Galactosurie provoquée : épreuve normale.

Aminoacidémie provoquée : épreuve normale.

Examens radiologiques du cœur, des poumons, du tube digestif normaux.

Electrocardiogramme et électroencéphalogramme normaux.

Electromyogramme : pas de doublets caractéristiques de la tétanie.

Coprologie : selles d'évacuation non accélérée, absorption insuffisante des acides gras ou savons; putréfaction notable avec fermentation acide; œufs de trichocéphales.

Un examen anatomopathologique a pu être pratiqué et montrait :

— Au point de vue macroscopique : liquide assez abondant dans le péritoine et les plèvres. Foie augmenté de volume. Rate normale. Cerveau congestif. Les autres organes sont normaux.

— Au point de vue microscopique :

Poumons : congestion capillaire avec hyperplasie du tissu lymphoïde juxtabronchique.

Surrénales : aspect congestif global.

Reins : un peu d'œdème entre la capsule de Bowman et le floculus; de nombreux tubes sont dilatés par un contenu œdémateux et il existe un aspect congestif de la zone interstitielle.

Foie : enclaves lipidiques et biliaires dans de nombreuses cellules; on note, surtout à la périphérie du lobule, un certain degré de dilatation des capillaires, des amas de cellules rondes et de polynucléaires et une ébauche de réaction conjonctive bien limitée avec de courts prolongements dans le parenchyme.

OBSERVATION n° 7 (Levesque, Coffin, Auplay, Dehelly, Brizard, Seboucq, et Mme Renaut [1953])

Il s'agit d'un nourrisson de 5 mois, de sexe féminin, qui est né à terme après une grossesse normale et qui a présenté dès le premier jour de la vie, des œdèmes considérables de la face et des membres inférieurs. La diurèse n'a commencé qu'au bout de quarante-huit heures et les premières urines recueillies ne contenaient

ni albumine ni cylindres. L'enfant, le père et la mère sont tous les trois Rhésus positif. L'examen clinique est entièrement négatif, en dehors d'une hépatomégalie modeste avec foie un peu dur. Il n'y a pas de diarrhée, pas de signes de tétanie. L'œdème persiste malgré un régime déchloruré. Un bilan biologique révèle :

Sang :

Hématies : 4.200.000.
Hémoglobine : 85 %.
Globules blancs : 8.600.
Poly neutro : 27 %.
Eosino : 2 %.
Baso : 1 %.
Lympho : 14 %.
Protides totaux : 43 g/l.
Albumine : 30.
Globulines : 13.
Rapport A/G : 2,3.
Electrophorèse : alpha-1, alpha-2 et bêta normales; disparition des gamma-globulines.
Lipides totaux : 9 g/l.
Cholestérol E/T : 1,06 1,5 – 0,71.

Urines : normales dans tous leurs caractères.

Les auteurs attirent l'attention sur le fait que la première enfant de la famille est morte quatre heures après sa naissance, venue au monde avec une anasarque considérable, dont aucune explication n'a été fournie. On n'a pas retrouvé d'anomalies sanguines chez les parents.

OBSERVATION n° 8 (Bound et Hackett [1953])

Ils rapportent l'observation d'un enfant de un mois qu'ils ont pu suivre pendant une période de vingt mois environ. C'est le quatrième enfant d'une famille. Deux autres enfants, une fille de 3 ans et un garçon de un an et 10 mois sont vivants et bien portants. Les parents et ces deux enfants ont des protéines plasmatiques normales et des urines normales.

La première enfant est morte à l'âge de 6 mois. Elle avait,

dès la naissance, de l'œdème au niveau des pieds et des chevilles, œdème qui avait gagné les jambes à l'âge de sept semaines. Puis il s'était étendu au tronc et aux bras, enfin s'était constituée une ascite nécessitant des ponctions répétées. Un examen de sang avait montré un taux de protéines, évoluant entre 30,5 et 34 g l. La nécropsie pratiquée avait révélé : une ostéomyélite de la quatrième et cinquième côtes droites et du manubrium sternal: une péricardite purulente, plusieurs abcès staphylococciques, une infiltration massive du foie.

L'enfant qui fait l'objet de la publication est admis à l'âge de un mois, le 13 septembre 1950. Il est né par forceps et on a noté dès la naissance un œdème au niveau des pieds. Quatre jours avant son admission, l'œdème a gagné les jambes. L'enfant ne présente ni diarrhée, ni vomissements. L'examen clinique est négatif, en particulier le cœur et les poumons sont normaux.

Un premier bilan biologique est effectué au cours des deux premières semaines.

Hématies : 3.840.000.
Globules blancs : 11.500.
Poly neutro : 53 %.
Lympho : 40 %.
Mono : 7 %.
Protides totaux : 40 g.l.
Albumine : 25.
Globulines : 15.
Cholestérol : 1,3.
Urée : 0,3.
Thymol : 0.
Phosphatases : 14 unités King.
B.W. négatif.

Urines : augmentation de la glycine et de l'alanine, présence de thréonine et de cystine.

Durant la fin du mois de septembre et le courant du mois d'octobre, des phénomènes nouveaux apparaissent : tout d'abord surviennent deux épisodes pyrexiques inexpliqués pour lesquels sont utilisés les antibiotiques. Puis apparaissent deux abcès staphylococciques, une arthrite purulente du genou droit, une ostéomyélite du fémur droit et du tibia gauche. Durant cette période, où furent

utilisées en plus des antibiotiques des perfusions de plasma et de sang, l'œdème persiste avec un degré variable, et l'aminoacidurie augmente. Le 19 octobre, une chromatographie montre 15 aminoacides et une substance non identifiée. A partir du 3 novembre est commencé un traitement par l'alpha-tocophérol.

Six jours après apparaît une ostéomyélite de l'humérus, révélée par un œdème du coude droit. L'aminoacidurie et l'œdème subissent des fluctuations, et dans l'ensemble évoluent dans le même sens. Le 15 janvier 1951 on note une nouvelle ostéomyélite du tibia gauche. Le 24 février apparaît une bronchite et de la diarrhée. L'œdème et l'aminoacidurie augmentent à chaque infection. Le 31 mai un nouveau bilan protidique montre :

Albumine : 27,6 g l.
Alpha-globulines : 8,7.
Bêta-globulines : 3,7.
Gamma-globulines 1.

Le 4 juin, l'enfant rentre chez lui. Pendant dix mois son état est satisfaisant : un œdème des pieds minime est parfois présent, souvent il n'y a rien. L'aminoacidurie est normale ou légèrement augmentée. Le 21 décembre 1951 le laboratoire indique :

Protides totaux : 57 g l.
Albumine : 23.
Alpha-globulines : 30.
Bêta-globulines : 4.
Gamma-globulines : 0.

L'enfant est revu le 15 mai 1952 : son développement est dans l'ensemble satisfaisant: cependant, il n'a marché qu'à 19 mois. On note un œdème des pieds très peu important. Le dernier bilan montre :

Protides totaux : 35,5 g l.
Albumine : 20,5.
Globulines : 15 (gamma-globulines absentes).

La chromatographie urinaire montre des taux normaux de glycine et alanine, avec des traces de cystine, acide aspartique, sérine et thréonine.

OBSERVATION n° 9 (Schönenberg [1954])

Cet auteur rapporte l'observation d'une fillette qu'il a pu suivre de 1943 à 1953. C'est la quatrième fille d'une famille. Le père est mort à l'âge de 36 ans, d'une tuberculose rénale, la mère et les trois autres enfants sont en bonne santé. L'intéressée est née à terme dans des conditions normales, pesant 3,5 kg. Ses deux premières années s'écoulent sans incident; elle met ses premières dents à 6 mois, marche à 18 mois. A l'âge de 2 ans un œdème se développe au niveau des mains et des pieds, le visage se boursouffle, la peau devient pâle et sèche. Par la suite apparaissent des lésions infectieuses mal précisées au niveau du pouce droit, du pied et du genou droits, avec écoulement de pus abondant.

L'enfant est hospitalisée une première fois le 2 juillet 1943. C'est une enfant de 6 ans, asthénique, anorexique. Son visage est arrondi, les paupières boursouflées. Elle présente une légère cyanose des joues et des lèvres. Un œdème important, prenant le godet, infiltre le mollet et le dos du pied. Par ailleurs, le cœur et les poumons sont normaux, il n'y a pas d'hépatomégalie, les réflexes sont normaux. Une radiographie pulmonaire montre simplement des hiles chargés. Le laboratoire indique :

Urines : quelques leucocytes, pas d'albumine.
Sang :
Cholestérol normal.
Protides totaux : 51 g/l.
Albumine : 30.
Globulines : 21.
Rapport A/G : 1,42.

Après un séjour de quinze semaines, l'enfant est renvoyée chez elle non guérie. Elle est cependant relativement bien pendant quelque temps. Mais, à la suite d'une fatigue un peu prononcée, les œdèmes réapparaissent, accompagnés de céphalée et d'une soif importante. Elle est réadmise le 31 mars 1944 : son visage est toujours enflé, on note un œdème important au niveau des paupières, du mollet et du pied. Les urines sont toujours normales, ainsi que le cholestérol. Le bilan protidique est le suivant :

Protides totaux : 39,1 g/l.

Albumine : 22.
Globulines : 17,1.
Rapport A/G : 1,28.

L'enfant est mise au repos au lit; les œdèmes diminuent mais ne disparaissent pas.

Après un intervalle de huit ans, la malade est revue en 1952. Entre temps, elle a présenté un eczéma infecté et une conjonctivite; les œdèmes ont persisté. Alors qu'elle avait présenté auparavant un fonctionnement digestif normal, de nombreux épisodes diarrhéiques ont été notés. Enfin, à Pâques 1950, sont apparues des crises toniques de type tétanique. Lorsqu'elle est revue le 24 octobre 1952, âgée alors de 15 ans et 5 mois, elle mesure 132,5 cm et pèse 33,9 kg. Elle a gardé une allure infantile, les caractères sexuels secondaires sont absents. Sa peau est pâle et sèche; elle présente un œdème occupant le mollet et le pied, un peu le visage et l'avant-bras. Un bilan pratiqué à cette époque montre :

Hématies : 4.850.000.
Hémoglobine : 95 %.
Globules blancs : 6.400.
Poly neutro : 72 %.
Lympho : 13 %.
Mono : 13 %.
Eosino : 2 %.
Thrombocytes : 572.800.
Cholestérol : 1,77.
Cholestérol estérifié : 1,27 g/l.
Thymol négatif.
Protides totaux : 37,6 g/l.
Albumine : 18.
Globulines : 19,6.
Rapport A/G : 0,92.
Calcium : 58 mg.

Des radiographies osseuses révèlent l'existence d'une ostéoporose diffuse; une urographie et une pyélographie rétrograde montrent un remplissage lent et des calices petits mais la lecture des images est gênée par l'existence d'une ascite.

Moelle osseuse : rien d'anormal, pas de myéloblastes.

Urines : albumine, 0.

Une chromatographie révèle une hyperaminoacidurie avec élimination de : glycocolle, sérine, glutamine, asparagine, alanine, histidine et valine.

Selles : pas de parasites.

Malgré les thérapeutiques diverses et un régime hyperprotidique, les œdèmes persistent; néanmoins, les selles redeviennent normales et l'enfant rentre chez elle le 23 décembre 1952.

En juillet 1953, elle est à nouveau hospitalisée. Avant son admission, elle a présenté un accès tonicoclonique grave guéri par le calcium. Les œdèmes sont plus importants que jamais; les jambes ont pris un aspect éléphantiasique, les mains et les avant-bras sont atteints. On note des signes d'hyperexcitabilité nerveuse. Le dernier bilan montre :

Protides totaux : 36,6 g/l.
Albumine : 14,4.
Globulines : 22,2.
Rapport A/G : 0,64.
Calcium : 65 mg.

OBSERVATION n° 10 (Falk et Laron [1955])

Un enfant de 11 ans est hospitalisé le 5 septembre 1952 à cause d'une enflure de la face apparue récemment.

Son frère, de 6 ans, qui est admis en même temps que lui, présente des malformations congénitales : malformation cardiaque, malformation urétrale. Il a des doigts et des orteils en baguette de tambour. A son entrée, il est atteint de néphrite chronique. Ses protides totaux évoluent entre 28 et 67 g/l, l'albumine entre 15 et 34, les globulines entre 7 et 33. A l'électrophorèse, un composé inconnu apparaît avant l'albumine. La formule sanguine révèle une éosinophilie. L'enfant est renvoyé chez lui où il meurt rapidement (pas d'autopsie). Cinq autres enfants sont en bonne santé. Le sang du père et de la mère est normal.

Le jeune malade de 11 ans, jusque-là en bonne santé, a présenté un mois avant son admission un léger œdème de la face et du scrotum, œdème qui a persisté, augmenté, puis disparu sans

raison. C'est un enfant de développement normal; on note chez lui également des doigts en baguette de tambour. Il reste hospitalisé jusqu'au 29 janvier 1953, c'est-à-dire 147 jours. Dix-huit jours après son admission, il développe une légère enflure de la région sous-maxillaire qui disparaît au bout de trois jours. Durant son séjour, il ne présente ni diarrhée, ni albuminurie.

Un bilan biologique montre :

Hématies : 4.000.000.
Globules blancs : 7.700.
Poly neutro : 53 %.
Eosino : 6 %.
Lympho : 38 %.
Mono : 3 %.
Lipides : 8,32 g/l.
Cholestérol : entre 1,82 et 2,78.
Urée : 0,21 à 0,36.
Calcium : 100 mg.
Phosphatases : 3,4 U. Bodansky.
Prothrombine : 100 %.
Tolérance au glucose normale.
Thymol-test négatif.
Protides totaux : entre 65 et 32 g/l.
Albumine : entre 32 et 18.
Globulines : entre 33 et 14.
Electrophorèse : alpha-1 et bêta augmentées.

Urines normales. Pas d'hyperaminoacidurie.

Selles : pas de parasites; pas de fibres musculaires; globules de graisse augmentés.

Ponction-biopsie hépatique normale.

L'enfant est renvoyé chez lui, où il reste en bonne santé, sans œdème.

En avril 1953 il est admis pour un nouveau bilan :

Hématies : 3.200.000.
Globules blancs : 7.000.
Poly neutro : 58 %.
Eosino : 8 %.

Lympho : 30 %.
Mono : 4 %.
Protides totaux : entre 47 et 65 g/l.
Albumine : entre 33 et 34.
Globulines : entre 14 et 31.
Tests hépatiques : normaux.
Pas de suc gastrique libre, même après histamine.

Urines : pas d'albumine.

Rectoscopie et biopsie rectale (pour schistosomes) négatives.

L'enfant est revu le 21 juin 1953 pour des douleurs épigastriques, puis, le 5 octobre, pour des douleurs abdominales qui cédèrent spontanément. Une nouvelle ponction-biopsie montre un foie normal. On trouve une hypoacidité gastrique sans réponse à l'histamine. Le 5 janvier 1954, à cause de douleurs abdominales vives, une laparotomie est pratiquée, qui trouve 50 cc de liquide libre et clair. Une biopsie des ganglions lymphatiques mésentériques est normale. Enfin le malade est vu pour la dernière fois le 21 juillet 1954 : il présente une légère ascite.

Observations à évolution aiguë.

OBSERVATION n° 11 (Hertzog et Faust [1950])

Ils rapportent l'observation d'un enfant qui a été hospitalisé le 15 janvier 1949 parce qu'il présentait depuis six semaines un œdème occupant la moitié inférieure du corps. Il est né à terme, par un accouchement normal; les antécédents familiaux sont sans intérêt. La période néonatale se passe sans incident, l'enfant ne présente ni diarrhée ni vomissements.

A l'âge de deux semaines apparaît une augmentation de volume du scrotum, qui s'intensifie et devient très important à l'âge de 6 semaines; à cette époque, on note un œdème passager des paupières. L'œdème augmente progressivement jusqu'à l'admission. A ce moment, on est en présence d'un enfant de développement général normal. La moitié inférieure du corps est distendue par l'œdème, qui est discret au niveau des paupières, léger au niveau des membres supérieurs où il atteint surtout les mains. Il con-

vient de noter une importante excoriation du périnée et des organes génitaux. Par ailleurs, en dehors d'un crâniotabès et d'adénopathies cervicales bilatérales, l'examen est négatif : en particulier, le cœur et les poumons sont normaux.

Au cours de multiples examens pratiqués, le laboratoire ne révèle en pratique qu'une hypoprotéinémie. En effet :

Hématies : 3.270.000.
Globules blancs : 8.450.
Poly neutro : 65 %.
Eosino : 4 %.
Lympho : 25 %.
Mono : 6 %.
Cholestérol : 1,31 g/l.
Cholestérol estérifié : 0,53.
Protides totaux : entre 19,2 et 34 g/l.
Albumine : entre 14,5 et 28.
Globulines : entre 1 et 12.
Calcium : entre 62 et 78 mg.
Liquide d'œdème : 3,06 g de protides par litre.
B.W. négatif.

L'enfant est traité par de la sérumalbumine concentrée administrée par voie veineuse (qui permet de vérifier que le bilan azoté est positif). Les quatrième, cinquième et sixième jours après l'hospitalisation apparaissent des convulsions tonicocloniques guéries par du lactate de calcium. L'œdème diminue peu à peu, et a presque disparu, en dehors d'une légère enflure périorbitaire, lorsque l'enfant est renvoyé chez lui le vingt-deuxième jour, avec 31 g de protidémie. Après son départ, l'amélioration se confirme; c'est l'œdème périorbitaire qui disparaît le dernier. Parallèlement, les protides augmentent, et en mai 1949, trois mois après sa sortie, il avait :

Protides totaux : 65 g/l.
Albumine : 43.
Globulines : 22.
Rapport A/G : 1,95.

Au début d'avril il avait présenté une bronchopneumonie grave.

En décembre 1949, âgé de 1 an, il se portait bien et ne présentait aucun œdème.

OBSERVATION n° 12 (Wyngaarden et Crawford [1952])

Un garçon de 3 ans et 5 mois est hospitalisé à cause d'un œdème des paupières, de l'abdomen et des membres inférieurs apparu depuis une dizaine de jours. Les antécédents personnels sont sans intérêt; dans les antécédents familiaux on relève un asthme chez la mère.

Quatre semaines avant son admission, l'enfant présenta une infection des voies respiratoires supérieures de peu de gravité, durant une semaine. Il fut bien jusqu'à deux semaines avant son entrée où les symptômes s'accentuèrent, associés alors à des vomissements survenant une à deux fois par jour. Dix à douze jours avant son entrée, on put observer un œdème des paupières et des pieds. Huit jours avant l'admission, le médecin traitant fit le diagnostic d'amygdalite aiguë pour laquelle il prescrivit des sulfamides. Quatre jours avant l'hospitalisation, l'enfant, qui était oligurique, développa un œdème modéré des jambes et de l'abdomen, qui augmenta progressivement.

A l'entrée, on était en présence d'un enfant de développement général normal qui présentait une ascite modérée, des œdèmes au niveau des paupières et des membres inférieurs. L'examen ne trouvait que des amygdales hypertrophiées; les poumons, le cœur, le foie et la rate étaient normaux.

Le laboratoire montrait :

Urines : pas d'albumine.
Hémogramme : normal, en dehors d'une éosinophilie à 6 %.
Protides totaux : 31,4 g/l.
Albumine : 23,7.
Globulines : 7,7.
Cholestérol : 1,82.
Urée normale
Calcium : 86 mg.
B.W. : négatif.

L'électrophorèse montrait une diminution des gamma-globulines et une légère élévation des alpha-1 et alpha-2.

Evolution : l'enfant fut mis au repos au lit et au régime hypochloruré. L'œdème diminua lentement. Sept jours après son entrée il présenta une rhinopharyngite aiguë accompagnée d'une fièvre à 39°5 et d'une leucocytose à 22.500; il fut traité par la pénicilline. Le dixième jour, l'enfant avait perdu du poids de façon appréciable, ses protéines étaient à 46 g/l. Il fut exéaté deux jours plus tard, ne présentant plus aucun œdème. Revu une semaine plus tard, tout était normal en dehors de ses amygdales hypertrophiées. Dès la troisième semaine ses protides avaient repris des valeurs normales qui persistèrent par la suite. Il fut revu un an et demi après: il avait un asthme léger mais tout était normal par ailleurs.

Un nouveau bilan protidique montrait :

Protides totaux : 65 g/l.
Albumine : 33.
Alpha-1 globulines : 3,7.
Alpha-2 globulines : 8,5.
Bêta-globulines : 13,4.
Gamma-globulines : 6,3.

OBSERVATION n° 13 (Despirito [1954])

Il rapporte l'observation d'une fillette de 3 ans qui est admise le 4 janvier 1954. La mère, le père, ainsi qu'un frère de 6 ans sont vivants et en bonne santé; on ne connaît pas de maladies familiales. L'enfant est né dans des conditions normales et a toujours reçu une ration normale et équilibrée pour son âge. Elle a toujours été en excellente santé; huit jours avant l'admission, sa mère nota une enflure de l'abdomen qui ne fit qu'augmenter progressivement jusqu'à quatre jours avant son hospitalisation. Puis apparut un œdème au niveau des paupières et des chevilles; elle présenta à ce moment plusieurs épisodes d'énurésie qui étaient inhabituels chez elle.

A son entrée, c'était une enfant bien développée, présentant une distension abdominale importante et de l'œdème des grandes lèvres et des membres inférieurs; on pouvait trouver une ascite de moyenne importance. Par ailleurs, le cœur et les poumons étaient normaux, le foie et la rate non palpables.

Le laboratoire trouvait un hémogramme normal; les urines, contrôlées à plusieurs reprises, étaient normales, ainsi que les selles; le B.W. était négatif. Par contre, on trouvait un chiffre de protides à 41 g/l avec 29 g d'albumine et 12 g de globulines.

Evolution : le matin suivant son hospitalisation on note un œdème important au niveau des paupières; cet œdème disparut en quarante-huit heures, ainsi que l'œdème vulvaire. L'œdème des membres inférieurs diminua progressivement et disparut complètement en dix jours, ainsi que l'épanchement intrapéritonéal. L'enfant sortit le 16 janvier 1954 en excellente santé, et libre de tout œdème. A ce moment, son bilan protidique était le suivant :

Protides totaux : 70 g/l.
Albumine : 50.
Globulines : 20.
Rapport A/G : 2,5.

OBSERVATION n° 14 (Dvorak, Kubovy, Zazvorka et Hons [1954])

C'est l'histoire d'une enfant qui fut observée de deux à cinq mois; elle est née le 17 juillet 1952 après une grossesse normale, pesant 3,015 kg. Sa mère était atteinte de néphropathie gravidique et avait un B.W. négatif. La mère et l'enfant sont rhésus positif.

L'enfant présenta des œdèmes des pieds et des mains dès la naissance. A l'âge de 2 mois, les œdèmes étaient toujours très importants. Ils diminuèrent progressivement, tandis que la protidémie, au début perturbée, reprenait des valeurs normales. Finalement, à l'âge de 5 mois, l'enfant était guérie et ne présentait plus aucun œdème. Le traitement institué était constitué par de la vitamine B12, du becozyme, et des transfusions de sang et de plasma.

L'examen clinique avait toujours été négatif, une radiographie thoracique avait montré des poumons normaux. Le laboratoire révélait :

Calcium et potassium : normaux.
Thymol-test : négatif.
Bilirubine : 5 mg/l.
B.W. : négatif.

Le bilan protidique, noté à la période de début et à l'âge de 5 mois, montrait :

	DEBUT	5 MOIS
Protides totaux	46,03	60,17
Albumine	20,9	34,11
Globulines	25,07	26,06
Alpha-globulines	6,21	6,64
Bêta-globulines	8,28	6,64
Gamma-globulines	10,58	12,78

Une chromatographie urinaire pratiquée au moment où l'enfant présentait des œdèmes avait montré une élimination anormale de : cystine, asparagine, histidine, glutamine, glycine, valine, leucine, alanine, taurine et sérine. Ce trouble disparut en même temps que les œdèmes.

OBSERVATION n° 15 (DELAITRE et FONTY [1954])

Ces deux auteurs rapportent l'observation d'une enfant de 22 mois qui présente un œdème d'extension progressive, bientôt généralisé et accompagné d'ascite et d'épanchement pleural bilatéral. Il s'y associe par la suite des troubles digestifs (anorexie, vomissements et diarrhée glaireuse) et de l'oligurie.

L'examen clinique ne décèle aucune lésion à l'origine de ces troubles.

On fait appel au laboratoire qui montre :

Hématies : 4.800.000.
Hémoglobine : 95 %.
Globules blancs : 8.400.
Poly neutro : 73 %.
Eosino : 5 %.
Lympho-mono : 5 %.
Protides totaux : entre 29 et 37 g/l.
Albumine : entre 23 et 25.
Globulines : entre 6 et 12.
Rapport A/G : 3,83.
Electrophorèse : alpha-1 et alpha-2 normales; bêta légèrement diminuées; gamma presque disparues.

Lipides : 4,65 g/l.
Cholestérol : 1.
Urée : 0,46.
Mac Lagan : 1.
Gros : + + +.

Dans le liquide d'ascite :
Albumine : 1,14 g/l.
Chlore : 4,08.
Cytologie : quelques cellules endothéliales.

Dans le liquide pleural :
Albumine : 1,37 g/l.
Chlore : 4,10.

Un mois et demi après son admission, sous l'effet du traitement, les œdèmes ont disparu. Le nouveau bilan protidique donne :
Protides totaux : 53,2 g/l.
Albumine : 40.
Globulines : 13,2 (l'électrophorèse montre que les gamma-globulines surtout restent très diminuées.

Les auteurs considèrent que la guérison est obtenue.

OBSERVATION n° 16 (Bernheim, François, Bianco, Gilly [1955])

Il s'agit d'une enfant de 8 ans, née à terme, toujours convenablement nourrie, qui n'a dans son passé pathologique qu'une rougeole non compliquée. Elle a présenté de façon assez brusque des œdèmes de la face et des membres inférieurs, et surtout une ascite importante avec augmentation du volume de l'abdomen, signe du flot et circulation veineuse collatérale.

Les différentes épreuves fonctionnelles rénales, hépatiques et cardiovasculaires sont négatives. Le cholestérol est normal, la calcémie est à 104 mg, les examens d'urines ont toujours été normaux; la formule leucocytaire révèle une légère neutropénie. La seule altération humorale trouvée est constituée par une hypoprotéinémie globale à 30 g/l avec un rapport A/G conservé et une électrophorèse très peu modifiée.

L'enfant, mise à un régime déchloruré et hyperprotidique, ne présente plus d'œdème au bout de vingt jours, et sa protéinémie est remontée à 63 g/l.

Il convient de rapprocher de l'hypoprotéinémie essentielle de l'enfant un certain nombre d'observations, soit parce qu'elles intéressent des adultes, soit parce qu'elles présentent une certaine parenté clinique et peut-être pathogénique avec le syndrome décrit. Nous en donnerons un résumé très succinct, à titre de références.

Observations intéressant des sujets adultes :

— Cope et Goadby, en 1935, rapportent le cas d'une jeune femme de 20 ans présentant un œdème de la face et des chevilles depuis six mois. Son bilan protidique montre :

Protides totaux : 46,4 g/l.
Albumine : 31,3.
Globulines : 15,1.
Rapport A/G : 2,1.

Ils en rapprochent le cas d'une femme de 38 ans rapporté par Musso Fournier, Castiglioni et Anido; celui d'un homme de 28 ans décrit par Jungmann en 1922; enfin trois observations rapportées par Meyer Bisch en 1925. Ils attirent l'attention sur l'existence d'une achlorhydrie gastrique.

— Binger et Keith, en 1937, publient trois observations intéressant :

— Un homme de 62 ans qui présente depuis cinq ans un œdème d'extension progressive et de la diarrhée; ses protides oscillent entre 36 et 40 g/l.

— Une femme de 35 ans présentant de l'œdème depuis six mois et chez laquelle on note une absence d'acide chlorhydrique libre.

— Une femme de 49 ans chez laquelle les œdèmes sont apparus trois mois auparavant et dont l'étude des antécédents ne retrouve que l'ablation d'un fibrome utérin.

— Johanssen, en 1938, rapporte le cas d'une jeune femme de 25 ans qui présente un œdème avec hypoprotéinémie depuis l'âge de 13 ans.

— Rytand, en 1942 présente une jeune femme de 24 ans

atteinte d'œdèmes depuis sept ans et chez laquelle il ne retrouve, à côté de l'hypoprotéinémie, qu'une éosinophilie non expliquée. Le bilan protidique est le suivant :

Protides totaux : 36 g/l.
Albumine : 23.
Globulines : 13.
Rapport A/G : 1,76.

— Messinger, en 1946, rapporte chez une femme âgée de 27 ans un cas d'œdème généralisé associé à une hypoprotéinémie et à une éosinophilie à 11 %.

— Albright, en 1949, signale l'observation d'un sujet de 19 ans atteint d'œdèmes depuis deux ans. Une ponction biopsie a trouvé un foie normal. Le laboratoire montre :

Protides totaux : 40 g/l.
Albumine : 26.
Globulines : 14.
Rapport A/G : 1,85.

— Les autres observations que nous voudrions signaler maintenant se caractérisent par un déficit portant sur une fraction protidique bien déterminée, à côté d'une hypoprotéinémie globale modérée ou même absente.

— Bruton, en 1952, a décrit un cas d'agammaglobulinémie isolée chez un enfant de 8 ans qui a présenté depuis l'âge de 4 ans et demi, dix-neuf épisodes infectieux sévères, surtout pneumococciques.

— Jean, en 1953, rapporte un cas semblable.

— Corbeel, Lahey et Guest, en 1954, en ont publié quatre observations chez des sujets de 16 mois à 12 ans.

— Bernheim, François, Bianco et Gilly en ont récemment rapporté un cas chez un nourrisson de 15 mois qui, en un an, fit sept poussées infectieuses staphylococciques, dont deux épisodes septicémiques.

Dans tous ces cas, la symptomatologie consiste en infections répétées, débutant parfois dans les premiers mois de la vie et frappant essentiellement l'appareil respiratoire et les téguments. Le trouble humoral consiste essentiellement en une hypogammaglobulinémie.

— Enfin, pour être complet, nous rapporterons le cas de dysprotéinémie idiopathique publié par HOMBURGER et PETERMANN en 1949 : étude portant sur dix-huit membres d'une famille chez lesquels on trouve des anomalies électrophorétiques variables, et insistant sur le nombre important de sujets morts-nés en état d'anasarque, par ailleurs inexpliquée.

TABLEAU GENERAL

Après l'étude analytique des différentes observations connues jusqu'à ce jour, nous pouvons esquisser le tableau général du syndrome d'hypoprotéinémie essentielle de l'enfant.

Tableau clinique.

Il s'agit indifféremment d'enfants de sexe masculin ou féminin, chez lesquels le début de l'affection se place à des âges variés allant du jour de la naissance à une dizaine d'années. Les antécédents pathologiques, tant familiaux que personnels, sont nuls ou très communs. Le début est le plus souvent brusque et le tableau se constitue chez un enfant jusque-là en bonne santé.

En résumé, le tableau clinique est constitué par des œdèmes auxquels peuvent s'associer des troubles digestifs, une anémie légère, des crises de tétanie, une tendance aux infections, une hépatomégalie légère et tardive.

L'œdème : il constitue le symptôme primordial, toujours présent, alors que certains des autres éléments peuvent manquer. C'est un œdème d'apparition le plus souvent rapide; il est blanc, mou, variable, plus ou moins généralisé, boursouflant les paupières, infiltrant les membres inférieurs. Il peut gagner les séreuses et constituer alors une ascite ou un hydrothorax. Il peut parfois réaliser un véritable tableau d'anasarque. Il est sujet à des rémissions totales ou partielles, capricieuses, sans cause apparente ou sous l'effet du repos au lit ou encore d'une tentative thérapeutique. On peut le provoquer facilement, par exemple par la simple striction du bras par un garrot. Cet œdème est accompagné d'oligurie pendant sa constitution et précède la survenue des troubles digestifs qui vont d'ailleurs parfois le faire régresser.

Les troubles digestifs sont retrouvés dans plusieurs observations. Le plus banal est constitué par une diarrhée liquide et glaireuse, parfois fétide, qui peut facilement égarer le diagnostic. Dans l'observation de JONSSON et LAGERCRANTZ, ainsi que dans celle de DELAITRE et FONTY, il s'y ajoutait des vomissements. La glossite accompagne la diarrhée dans les trois quarts des cas; elle rappelle les lésions muqueuses rencontrées au cours de la maladie de Biermer ou de la Sprue : langue rouge, sèche, dépapillée.

Une anémie légère a été signalée dans quelques observations. C'est ainsi que l'on trouve un chiffre de 3.710.000 hématies chez le malade de DEBRÉ; de 3.840.000 chez celui de BOUND et HACKETT; de 3.200.000 chez le petit malade de FALK et LARON. Cette anémie ne prend jamais un caractère de gravité nécessitant un acte thérapeutique et ne s'accompagne d'aucune autre anomalie sanguine (le médullogramme s'est toujours révélé normal lorsqu'il a été contrôlé).

Les accidents de tétanie sont rencontrés avec une relative fréquence. On les trouve chez le malade de HERTZOG et FAUST qui présenta des convulsions tonicocloniques trois jours de suite; une fois chez le malade de JONSSON et LAGERCRANTZ; le sujet de DONOVAN en présenta six crises; le petit malade de DEBRÉ fit des crises multiples et mourut au décours de l'une d'elles; chez la malade de SCHÖNENBERG la tétanie apparut après plus de dix ans d'évolution. Dans notre observation, nous avons vu également comment la fillette présenta une première crise d'une rare intensité, persistant pendant dix-huit heures. Si, dans quelques cas, le traitement classique amène rapidement la guérison, il apparaît assez inefficace dans d'autres.

La tendance aux infections est relevée chez plusieurs malades. Celui de THOMPSON, QUARRIE et BELL présenta successivement une coqueluche, une pneumonie, une otomastoïdite, une bronchopneumonie; celui de DONOVAN, une appendicite et deux pneumonies; celui de DEBRÉ un érysipèle; toute l'observation de BOUND et HACKETT est émaillée d'une multitude d'ac-

cidents infectieux. Il faut signaler que ces accidents, même banaux, prennent souvent un caractère traînant et sont assez rebelles à la thérapeutique.

Une hépatomégalie est parfois retrouvée. Elle est assez rare, de plus, toujours légère et tardive, précédant habituellement de peu l'issue fatale.

Signalons enfin quelques troubles moins importants sous forme de lésions cutanées : pigmentation de la peau, pilosité exagérée. Nous voyons donc que dans l'ensemble l'examen clinique ne peut être que pauvre, peu éloquent, le plus souvent entièrement négatif en dehors de la découverte de l'œdème. Aussi le laboratoire a-t-il fourni une aide précieuse à l'identification de la maladie d'une part, aux tentatives d'explication pathogénique qui ont été avancées, d'autre part. Deux techniques surtout ont rendu les plus grands services : ce sont l'électrophorèse des protides et la chromatographie urinaire.

Tableau biologique.

Sur le plan biologique, le trouble essentiel et constant est l'hypoprotéinémie, faisant le pendant de l'œdème sur le plan clinique. Le dosage chimique des protides sanguins montre un taux global fortement abaissé, variant dans d'assez larges limites suivant les observations envisagées. C'est chez le malade de Hertzog et Faust que l'on relève le taux le plus bas : 19,2 g/l. Le chiffre trouvé est d'ailleurs variable chez le même malade d'une période à l'autre. Le fractionnement par précipitation saline montre que le trouble porte, soit sur l'albumine, soit sur les globulines, soit sur les deux fractions. Aussi n'est-il point étonnant que le rapport albumine sur globulines présente des valeurs extrêmement variables : c'est ainsi qu'il va de 0,47 chez le malade de Jonsson à 4,12 chez celui de Schick; ce rapport varie d'ailleurs également chez le même malade suivant la période considérée. L'électropho-

rèse précise mieux encore le désordre protéique; elle donne des résultats un peu discordants. C'est ainsi, à titre d'exemple, que l'on trouve une diminution globale des gamma-globulines et de l'albumine (Schick); une diminution de l'albumine et des gamma-globulines avec légère augmentation des alpha-1 et alpha-2-globulines (Wyngaarden); une augmentation des gamma-globulines et une diminution de l'albumine (Jonsson).

Aucune autre modification sanguine n'accompagne de façon constante le désordre protidique : l'azotémie et la glycémie sont normales, il n'y a pas d'hyperlipidémie, les chiffres du cholestérol sont normaux ou subnormaux, sauf à une période tardive de l'évolution (Schick). Le taux des électrolytes reste équilibré en dehors des poussées évolutives, sauf pour ce qui concerne la calcémie qui est abaissée dans de nombreux cas : 64 mg/l chez le malade de Hertzog, 52 mg chez celui de Debré, 58 mg chez celle de Schönenberg, 68 mg chez notre petite malade. La kaliémie est habituellement normale, elle peut toutefois s'abaisser modérément.

Les diverses épreuves fonctionnelles pratiquées en vue d'explorer la cellule hépatique sont constamment normales ou ne sont perturbées de façon notable qu'à une période avancée de l'évolution.

L'étude de la digestion en dehors des phases diarrhéiques n'apporte aucun renseignement; l'absorption des glucides, des lipides et des protides se fait bien. L'aminoacidémie provoquée (épreuve de West à la gélatine) s'est révélée normale chaque fois qu'elle a été pratiquée. En période de diarrhée, l'ensemble des sucs digestifs subit un appauvrissement, l'achlorhydrie est signalée dans plusieurs observations; mais ce déficit enzymatique garde un caractère secondaire.

L'analyse du liquide d'œdème ou du liquide d'épanchement révèle les caractères d'un transsudat, avec une très faible teneur en protéines. Nous avons vu chez le malade de Delaitre et Fonty, que le liquide d'ascite contenait 1,14 g

d'albumine par litre et le liquide pleural 1,37 g d'albumine par litre.

L'hémogramme, en dehors de l'anémie déjà signalée, ne révèle guère qu'une autre anomalie, retrouvée dans plusieurs observations : c'est une éosinophilie atteignant 6 à 8 %. Ce phénomène est pour l'instant inexpliqué; on a voulu y voir une preuve de l'atteinte du système réticulo-endothélial.

L'urine est grossièrement normale; elle ne contient jamais d'albumine, l'excrétion d'urée se fait bien, la glycosurie fait constamment défaut. Bound et Hackett ont les premiers mis en évidence une forte hyperaminoacidurie chez leur malade; notre fillette présente un désordre semblable. Ce trouble qui n'avait pas été recherché dans les observations anciennes, semble revêtir un intérêt pathogénique considérable. Recherché par Falk et Laron, il n'a pas été retrouvé chez leur malade pas plus que chez celui de Bernheim (avec la réserve que cet examen a été pratiqué dix jours après l'admission de l'enfant). Cette hyperaminoacidurie a, par contre, été également retrouvée chez les malades de Schönenberg et de Dvorak.

Les examens anatomo-pathologiques, dont on pouvait espérer des éclaircissements pathogéniques, se sont montrés fort pauvres. Sur les enfants décédés, des examens aussi complets que possible ont montré que les différents organes sont pratiquement normaux, en particulier le rein. Seul le foie a attiré l'attention et présente des lésions discrètes, toujours du même type, retrouvées également par ponction-biopsie chez le malade de Donovan : il s'agit d'une nécrose légère parcellaire, dans la région périphérique du lobule hépatique, d'une surcharge graisseuse modérée et d'infiltrations lymphoplasmoleucocytaires avec ébauche de réaction conjonctive.

Par ailleurs, toutes les épreuves explorant l'appareil cardiovasculaire sont normales, les épreuves endocriniennes ne sont pas perturbées.

Evolution.

Debré, le premier, a attiré l'attention sur la nécessité de distinguer nettement deux types évolutifs différents :

— L'évolution aiguë, la moins fréquente, est caractérisée par une flambée d'œdème et d'hypoprotéinémie qui cède spontanément ou sous l'effet de la thérapeutique en l'espace de quelques semaines. On la trouve dans les observations de Hertzog et Faust, Wyngaarden et Crawford, Delaitre et Fonty, Bernheim et collaborateurs, Dvorak, Kubony et Hons, ainsi que dans celle de Despirito.

— L'évolution chronique est la règle : elle est caractérisée par des poussées entrecoupées de rémissions partielles ou complètes, pendant des périodes de durée variable. Malgré cet état chronique, volontiers émaillé d'accidents infectieux, le développement général de l'enfant semble peu altéré, du moins dans la majorité des cas (nous avons vu une exception dans le cas de la malade de Schönenberg). La durée d'évolution varie d'ailleurs dans de larges limites. Notre petite malade présente des accidents depuis quatre ans, celle de Schönenberg depuis quatorze ans; le record de durée est détenu par le malade de Myers et Taylor qui, âgé de 51 ans, fait des accidents depuis l'âge de 4 ans. Quatre des enfants sont morts : deux de complications infectieuses (Thompson, Quarrie Bell; premier cas de Bound et Hackett), le troisième de cachexie (Jonsson), le quatrième au cours d'une crise tétanique (Debré).

Devant cette opposition entre formes chroniques, qui semblent correspondre à un trouble profond et permanent, et formes aiguës rapidement curables, on pouvait se demander si l'on est en présence d'une seule et même maladie. Si, du moins actuellement, rien ne permet de conclure à l'identité des deux formes, on est toutefois obligé de reconnaître que les tableaux clinique et biologique sont exactement superposables dans les deux cas. Il n'est d'ailleurs pas impossible de supposer que dans les formes aiguës fugitives on ait affaire à des rémissions apparemment complètes.

Diagnostic différentiel.

Le diagnostic d'hypoprotéinémie essentielle est un diagnos-

tic difficile, diagnostic d'élimination qui ne peut être posé qu'après avoir écarté les causes connues d'œdème ou d'hypoprotéinémie. Nous envisagerons assez rapidement les principaux problèmes que l'on peut être amené à résoudre, problèmes dont la solution est d'ailleurs d'inégale difficulté.

Les œdèmes cardiaques, d'ailleurs rares chez l'enfant, seront éliminés facilement par l'anamnèse et le contexte clinique.

L'allure généralisée des œdèmes, leur évolution par poussées, l'hypoprotéinémie, permettront d'écarter le diagnostic de compression veineuse.

Les œdèmes par carence, qu'il s'agisse de carence d'apport ou de carence d'absorption ne poseront généralement pas de problèmes trop ardus.

On pourra être amené à discuter l'éventualité du syndrome cœliaque : maladie cœliaque, fibrose kystique, pancréatite chronique.

La cirrhose pourrait parfois être envisagée. Mais cliniquement déjà, l'apparition brusque des œdèmes et de l'ascite sans antécédents pathologiques, le degré discret de l'hépatomégalie, l'absence de splénomégalie ne plaident guère en sa faveur; si un doute persistait, le laboratoire viendrait rapidement trancher la question.

Le myxœdème s'accompagne de signes cliniques et biologiques suffisamment nets pour être écarté rapidement.

Dans le cadre de la pathologie rénale, plusieurs diagnostics peuvent être évoqués, du moins cliniquement :

— C'est le cas d'une néphrite aiguë infectieuse; d'une néphrite subaiguë hydropigène; de l'exceptionnelle néphrite subaiguë syphilitique. Le laboratoire montrant l'absence d'albuminurie, de cylindrurie et d'hématurie éliminera rapidement ces différents diagnostics.

— L'amylose rénale ne sera qu'évoquée; ses circonstances étiologiques particulières, sa forte albuminurie sont suffisamment nettes pour permettre de ne point s'y attarder.

— Enfin, nous évoquerons la néphrose lipoïdique qui, sur

le plan clinique, ressemble à s'y méprendre au tableau de l'hypoprotéinémie idiopathique, avec la restriction qu'elle n'apparaît qu'exceptionnellement avant l'âge de deux ans. Il faut reconnaître que dans la majorité des cas, c'est à elle que l'on pense en premier lieu. Mais le laboratoire, explorant le sang et les urines, vient rapidement infirmer cette première hypothèse et commande de nouvelles investigations dans la voie du diagnostic exact.

COMMENTAIRES

Physiopathologie.

L'étude des différentes observations envisagées appelle d'abord une première remarque : il existe une relation étroite entre les variations de la protéinémie et celles de l'œdème. THOMPSON et HERTZOG ont montré, de façon particulièrement nette, dans le cas de leur malade, qu'il existait un rapport constant, inversement proportionnel, entre les œdèmes et le taux de la protéinémie. Chaque fois qu'un examen de sang a pu être pratiqué en période de rémission, il a montré une augmentation relative de la protéinémie; au contraire chaque poussée clinique correspondait à une baisse de la protéinémie.

Au total, on peut dire que le mécanisme physiopathologique du syndrome d'hypoprotéinémie essentielle est centré par le trouble du métabolisme protidique. Tous les symptômes cliniques relèvent directement ou de façon secondaire de ce désordre.

Les œdèmes sont la conséquence de l'abaissement du taux des protides sanguins, qui entraîne à son tour une modification de la pression oncotique du plasma. Ce mécanisme est trop bien élucidé actuellement pour qu'il soit nécessaire d'y insister longuement. Est-ce à dire que ce facteur intervienne seul ? Evidemment non; l'état des parois capillaires joue certainement un rôle, bien mis en évidence dans l'observation de HOMBURGER et PETERMANN. La fragilité vasculaire est d'ailleurs sous la dépendance des globulines sanguines, en particulier des gamma-globulines qui font partie de la constitution même des parois vasculaires.

Les troubles digestifs, l'anémie, l'hépatomégalie, la tendance aux infections apparaissent comme la conséquence de

l'hypoprotéinémie; on les retrouve au cours d'autres syndromes d'hypoprotéinémie chronique : hypoprotéinémies nutritionnelles (œdèmes de carence, malnutrition maligne, kwashiorkor, pellagre infantile), hypoprotéinémies secondaires aux hépatites, aux néphroses, aux stéatorrhées et aux fibroses kystiques du pancréas. L'expérimentation a d'ailleurs permis de reproduire les mêmes perturbations. C'est à Pollack et Halpern que l'on doit une étude très complète des différents troubles occasionnés par l'hypoprotidémie, quelle qu'en soit l'origine; voici les principaux :

— Un délai de convalescence allongé, un retard dans la guérison des plaies avec cicatrices de mauvaise qualité.

— Une anémie que l'on expliquerait en partie par la nécessité de matériaux aminoacides en addition au fer pour la fabrication d'hémoglobine.

— Une atteinte hépatique : un régime fortement carencé en protides fait apparaître chez des animaux des modifications chimiques et histologiques au niveau du foie. De jeunes rats développent des lésions nécrotiques tandis que chez les animaux adultes on note une infiltration graisseuse suivie d'une fibrose commençante. Après une chute initiale de la masse du tissu hépatique, apparaît une augmentation secondaire, liée à une augmentation disproportionnée en graisse. Les lésions, au début réversibles, deviennent définitives dans un délai variable. De plus, le déficit protéique augmente la vulnérabilité du foie aux agents toxiques.

— Une réduction de l'activité enzymatique : ceci n'est pas surprenant puisque tous les enzymes sont, soit des protéines, soit des corps couplés avec des protéines.

— Une motilité intestinale modifiée. Cet élément, ajouté à la diminution de l'activité enzymatique des sucs digestifs pourrait expliquer la diarrhée, pour laquelle on évoque également le rôle possible d'ulcérations muqueuses.

— Une tendance aux infections : elle serait due à l'incapacité de fabriquer des anticorps, incapacité rapportée le plus souvent au déficit en gamma-globulines, bien qu'il n'y ait pas

un rapport direct entre le taux des gamma-globulines et la faculté de fabriquer des anticorps spécifiques.

— De la faiblesse musculaire, de la fatigabilité, de l'asthénie.

La tétanie est encore liée à l'anomalie protidique, elle a été retrouvée au cours d'hypoprotéinémies nutritionnelles, néphrotiques et intestinales. Le taux nettement abaissé de la calcémie dans bon nombre d'observations devait évidemment retenir rapidement l'attention. On sait, en effet, que l'excitabilité neuromusculaire est en rapport avec la concentration plasmatique en ion calcium. L'irritabilité est déterminée par la relation :

$$\frac{(Na^+) + (K^+)}{[Ca^{++}] + [Mg^{++}] + [H^+]}$$

qui fait intervenir, on le voit, l'équilibre ionique et acidobasique du sang.

De plus, la concentration plasmatique du calcium ionisé dépend du taux des phosphates, de l'équilibre acidobasique et du taux des protéines, ensemble de conditions traduit par les relations suivantes :

$$[PO_4^{---}]^2 \times [Ca^{++}]^3 = \text{constante}$$

$$Ca^{++} = K \frac{[H^+]}{CO_3H_2}$$

$$\frac{[Ca^{++}] \times [\text{Protéines}]}{\text{Protéinate de Ca}} = K = 10^{-2} + 0{,}07$$

(*Formule de Mac Lean et Hastings.*)

Au total, l'hyperexcitabilité (tétanie) est essentiellement liée à la chute de la fraction ionisée du calcium; tout facteur qui diminue la répartition ionique du calcium sera susceptible de déclencher des accidents d'hyperexcitabilité. Il semble que la diarrhée joue un rôle important dans la génèse de l'hypocalcémie : elle empêche l'absorption du calcium alimentaire et provoque même vraisemblablement une fuite du calcium

sérique sous forme de savons calcaires. Elle aggrave le désordre électrolytique général et apparaît donc comme un des troubles aux conséquences les plus graves.

Pathogénie

Si l'accord est fait sur la place prépondérante qu'occupe l'hypoprotéinémie dans le déterminisme des différents troubles observés, la génèse de cette anomalie est beaucoup plus difficile à saisir, aucune pathogénie vraiment satisfaisante n'a été élaborée et il faut reconnaître que l'on en est encore réduit pour l'instant au domaine des hypothèses.

Envisageant le problème sous un angle métabolique général, quatre hypothèses peuvent être avancées pour essayer d'expliquer le manque de protéines plasmatiques : carence d'apport, carence d'absorption, perte exagérée de protéines ou enfin trouble endogène du métabolisme protidique.

La carence d'apport ne peut être invoquée : dans la totalité des observations connues, l'alimentation des enfants a toujours été normale, équilibrée et adaptée à l'âge du sujet. Un argument thérapeutique vient encore écarter cette hypothèse : dans les cas chroniques, l'hypoprotéinémie persiste malgré un régime hyperprotidique et un bilan azoté positif.

La carence d'absorption ne semble pas davantage pouvoir être retenue. Dans l'ensemble, le fonctionnement digestif est normal, l'absorption se fait bien. Les troubles digestifs, lorsqu'ils existent (vomissements, diarrhée) ne surviennent que tardivement par rapport aux œdèmes (peut-être un œdème des parois digestives n'y est-il pas étranger) et offrent un caractère assez manifestement secondaire. L'épreuve de West, lorsqu'elle a été pratiquée, s'est toujours révélée normale.

La perte exagérée de protéines ne peut être mise en cause; l'absence d'albumine dans les urines, les selles normales, le taux très faible des protéines dans le liquide d'œdème et d'ascite, enfin les bilans azotés positifs (particulièrement bien étu-

diés chez le malade de Debré et à plusieurs reprises chez celui de Falk et Laron) vont à l'encontre de cette explication.

Force est donc d'admettre un *trouble endogène* affectant soit le catabolisme, soit la synthèse des protéines.

En faveur d'un catabolisme exagéré des protéines sanguines pourrait plaider l'observation d'Albright qui, étudiant chez son malade le devenir d'une quantité déterminée de sérum-albumine administrée par voie intraveineuse, trouve un taux de destruction nettement augmenté. Mais ce mécanisme ne semble pas le plus habituel. La plupart du temps, les bilans azotés sont positifs, les transfusions de sang ou de plasma amènent des rémissions appréciables, fait peu compatible avec une destruction active et continue des protéines.

Aussi, l'explication qui rallie actuellement la majorité des auteurs est-elle celle d'un défaut de synthèse des protéines sanguines.

Nous abordons ici une question particulièrement complexe, la synthèse des protéines gardant encore un grand nombre d'incertitudes et constituant un des chapitres les plus obscurs et les plus constamment remaniés de la chimie biologique. Néanmoins, certains faits paraissent à peu près acquis et dignes d'être utilisés comme base de discussion. Tout d'abord Best et Taylor ont montré qu'à l'encontre de la théorie de Folin, il existait un échange continu et incessant de matériel azoté exogène et endogène, état dynamique où les phénomènes cataboliques et anaboliques se juxtaposent sans cesse. Si l'on donne des acides aminés contenant de l'azote radioactif à un chien dont le bilan azoté est équilibré, on constate que de très petites quantités d'azote seulement sont retrouvées dans les urines, alors que la moitié environ de la quantité ingérée est retrouvée dans les tissus. Schoenheimer a montré que les protéines ingérées sont constamment et très rapidement incorporées dans les protéines du plasma, du foie, des reins, et du tractus intestinal, moins rapidement dans les protéines des globules rouges. Il existe d'autre part des échanges continus entre les protéines des différents tissus. Au total, il semble bien qu'on soit

en présence d'un état de remaniement continu, les protéines ingérées remplaçant les protéines tissulaires, et les protéines tissulaires étant elles-mêmes sujettes à des échanges continuels entre elles. Il est certain dans ces conditions qu'un trouble portant sur l'anabolisme protéique crée des difficultés permanentes non seulement pour la régénération d'un déficit protéique, mais pour le maintien même de l'équilibre protéique, malgré la présence de quelques organes où peuvent être stockées les protéines (foie, rein en particulier). Ces quelques considérations, en tout cas, sont nettement en faveur de l'hypothèse de défaut de synthèse protéique à l'origine du syndrome envisagé. Elles nous expliqueraient, en effet, la persistance de l'hypoprotéinémie malgré l'alimentation hyperprotidique, devant l'incapacité de l'organisme de synthétiser des protéines à partir des protéines étrangères ingérées. Elles nous expliqueraient encore les rémissions obtenues par transfusion sanguine ou plasmatique, ou par apport d'albumine humaine intraveineuse : ces perfusions apportent à l'organisme des protéines déjà synthétisées, des protéines de remplacement. Toutefois, l'intervalle libre de quelques jours et même de quelques semaines qui existe entre la date de transfusion et celle de ses effets, l'existence de rémissions spontanées, restent des problèmes mystérieux qui nous empêchent de considérer l'hypothèse d'un défaut de synthèse comme une certitude absolue.

Si toutefois cette hypothèse semble devoir être retenue, quel est le mécanisme intime de ce défaut de synthèse ? S'agit-il d'un trouble purement métabolique, ou d'un trouble secondaire à une lésion organique définie ? On sait que les albumines et une partie importante des globulines sont fabriquées par le foie, les gamma-globulines, par les lymphocytes et peut-être le système réticulo-endothélial. Nous avons déjà vu que certaines anomalies de l'hémogramme ont retenu l'attention et certains ont voulu voir dans l'éosinophilie souvent retrouvée la preuve d'un dysfonctionnement du système réticulo-endothélial. Mais il ne semble pas que l'on ait là le primum movens du désordre.

Le foie, de son côté, a été mis en vedette et il semble bien que les auteurs rapportant les premières observations aient voulu faire jouer un rôle primordial à la cellule hépatique. Il est vrai que dans certaines observations on pouvait mettre en évidence une légère atteinte hépatique, contrôlée biologiquement; il est vrai encore que les examens anatomiques retrouvaient des lésions indiscutables du parenchyme hépatique. Mais des considérations d'ordre clinique, biologique, évolutif et anatomique nous empêchent de localiser au niveau du foie l'origine intime des désordres observés :

— En effet, les signes traduisant la souffrance hépatique n'apparaissent, tant sur le plan clinique que biologique, qu'à un stade tardif de l'évolution; encore sont-ils dans l'ensemble extrêmement discrets.

— Les lésions retrouvées à l'autopsie sont toujours des lésions jeunes, ne pouvant faire admettre l'hypothèse d'une atteinte hépatique primitive à l'origine de la maladie; ces lésions sont en tous points semblables à celles observées dans les états de dénutrition grave. Il semble donc que la lésion hépatique retrouvée soit secondaire, qu'elle soit plutôt la conséquence que la cause de l'hypoprotéinémie.

Dès lors il semble que l'on doive retenir un trouble métabolique plus général gênant la synthèse des protéines. Ne pouvant retenir ni facteurs carentiels, ni facteurs endocriniens, Debré et ses collaborateurs proposent l'hypothèse d'une anomalie acquise ou constitutionnelle des systèmes enzymatiques intervenant dans la synthèse des protéines plasmatiques. Dans l'état actuel de nos connaissances, cette interprétation reste l'explication la plus séduisante du syndrome d'hypoprotéinémie idiopathique.

La constatation récente d'hyperaminoacidurie au cours de ce syndrome viendrait encore renforcer cette idée. C'est à Dent que revient le mérite d'avoir éclairci la question des cystinuries et de quelques autres désordres du métabolisme des acides aminés. Sa classification en cystinuries rénales et hépatiques semble pouvoir être appliquée aux aminoaciduries en général.

L'aminoacidurie hépatique survient chaque fois que le taux sanguin des acides aminés s'élève au-dessus du seuil d'élimination rénale. Elle a pour cause un mauvais fonctionnement de la cellule hépatique. Cette origine hépatique avec lésion cellulaire primitive ne saurait être retenue pour l'aminoacidurie trouvée chez notre malade et chez celui de Bound et Hackett; pas plus que chez ceux de Dvorak et de Schönenberg, aucun test fonctionnel hépatique n'étant perturbé. L'aminoacidurie rénale survient à l'occasion d'un trouble enzymatique rénal : « Il y a un stade au cours du processus de résorption au niveau des tubes contournés, où les molécules se fixent sur un enzyme. Ce stade manquerait » (Dent). Trouble localisé au niveau des tubes contournés rénaux, « l'aminoacidurie serait due à un abaissement du seuil rénal ». Il est impossible dans l'état actuel de nos connaissances, de préciser si ce trouble est constant.

La fuite rénale des acides aminés suffit-elle à provoquer l'hypoprotéinémie ? Cela paraît peu probable; les œdèmes font constamment défaut au cours des autres aminoaciduries rénales dont certaines ont une intensité comparable ou supérieure à celle trouvée chez notre malade. Il est plus logique d'admettre que le désordre enzymatique rénal n'est que la traduction locale d'un trouble enzymatique généralisé qui s'oppose à un anabolisme suffisant des protéines sanguines.

Il est prématuré de fixer la place de l'aminoacidurie dans le cadre de l'hypoprotéinémie essentielle; cependant, même si elle s'avère contingente, elle n'en reste pas moins comme un élément plaidant en faveur d'un défaut de la synthèse protidique par désordre enzymatique.

Maladie acquise ou congénitale

L'âge variable du début des troubles pose la question du caractère congénital ou acquis de la maladie. L'observation des différents cas rapportés semblerait en première analyse pouvoir faire distinguer trois types différents :

— Un type congénital : l'observation d'enfants atteints dès le jour de la naissance ou peut-être même au cours de la vie fœtale (Lévesque) en ferait foi.

— Un type acquis à évolution aiguë : nous avons déjà attiré l'attention sur ce groupe.

— Un type acquis à évolution chronique : il en existe plusieurs observations.

Mais en fait il ne semble pas qu'une telle distinction tranchée doive être conservée. L'existence, dans une même famille, d'un enfant atteint dès la naissance et d'un autre enfant atteint seulement au bout de quelques années, plaiderait volontiers en faveur d'un facteur constitutionnel, congénital, qui, dans les cas à début tardif, ne deviendrait manifeste qu'à l'occasion d'accidents anodins. Ce caractère congénital est d'ailleurs reconnu aux cas d'hypogammaglobulinémie (Bruton, Jean, Corbeel).

Le caractère familial du trouble apparaît dans l'observation de Bound, dans celle de Levesque; on peut en rapprocher le cas de dysprotéinémie familiale décrit par Homburger et Petermann. Nous n'avons pu examiner la famille de notre malade au point de vue sanguin, mais aucun désordre clinique n'était évident. Cette question se pose cependant avec une particulière acuité quand on trouve une aminoacidurie anormale puisque ce trouble accompagne souvent les maladies héréditaires : cystinose, maladie de Toni Debré Fanconi, maladie de Wilson. On est donc fort tenté d'admettre à l'origine du syndrome un facteur génétique analogue à celui retrouvé dans ces maladies familiales.

Classification

L'examen des différentes observations publiées permet d'établir certaines parentés cliniques et biologiques entre elles. Deux éléments dominent le syndrome réalisé : l'hypoprotéinémie globale qui a pour traduction les œdèmes, l'hypogamma-globulinémie (terme paraissant plus exact qu'agamma-glo-

bulinémie) qui provoque un effondrement des défenses anti-infectieuses. Cependant, les deux désordres, pouvant exister séparément, sont habituellement associés, avec prédominance de l'un d'eux. KREBS, par ailleurs, signale des hypogammaglobulinémies secondaires à des troubles nutritionnels qui font le pendant des hypoprotéinémies de carence. On ne peut donc pas séparer ces deux types de troubles et il est difficile de ne pas admettre une parenté entre eux. On peut d'ailleurs se demander si le syndrome enzymatique envisagé plus haut ne gêne pas au même titre la synthèse des différentes fractions protidiques, que cette synthèse soit intra ou extra-hépatique.

Cette façon de voir permet de tenter une classification qui complète celle proposée par LEVESQUE.

a) Hypoprotéinémie idiopathique simple caractérisée par des œdèmes et une évolution habituellement chronique.

b) Hypoprotéinémie idiopathique avec hyperaminoacidurie.

c) Hypoprotéinémie idiopathique avec hypogamma-globulinémie; aux œdèmes s'associe la tendance aux infections.

d) Hypogamma-globulinémie caractérisée par la tendance aux infections sans œdème, le taux global des protéines étant moyennement abaissé.

e) Dysprotéinémie familiale idiopathique caractérisée par des anomalies électrophorétiques du plasma avec ou sans hypoprotéinémie, s'accompagnant d'œdèmes liés en partie à une déficience de la résistance capillaire.

Il est probable d'ailleurs que la multiplication des examens électrophorétiques permettra de reconnaître de nombreux désordres encore ignorés et de mieux classer ces syndromes rares.

TRAITEMENT

De nombreux essais thérapeutiques ont été faits dans les formes chroniques d'hypoprotéinémie; aucun traitement ne s'est avéré capable d'assurer une guérison définitive.

Thompson prescrit un régime déchloruré, hyperprotidique, auquel il associe des transfusions sanguines. Schick et Greenbaum associent au régime riche en protides des vitamines et des acides aminés; leurs essais de stimulation antigénique pour augmenter le taux des gamma-globulines restent sans effet. Jonsson et Lagercrantz utilisent les transfusions de plasma, les injections de glucose et d'acides aminés. Debré associe au régime hyperprotidique un complexe vitaminique, des extraits hépatiques, des transfusions de plasma. Levesque utilise le premier des injections de gamma-globulines. Les extraits thyroïdiens se sont révélés totalement inefficaces.

Au total, il faut bien l'avouer, il est impossible pour l'instant, peut-être par suite de l'insuffisance de notions pathogéniques, d'indiquer un traitement curatif et l'on ne peut que pallier à l'ensemble des troubles par un traitement substitutif. L'alimentation hyperprotidique et la vitaminothérapie polyvalente nous paraissent les meilleures armes. En effet, le régime hyperprotidique amène parfois une diminution des œdèmes et un relèvement du taux des protéines plasmatiques. Les transfusions de sang ou de plasma donnent des résultats favorables, malheureusement souvent peu durables, quand les œdèmes sont trop accentués.

Les vitamines paraissent avoir une action favorable surtout en période de diarrhée. On emploie les vitamines A, C, le complexe B en particulier la vitamine B12, D et E. Le tocophérol en particulier semble avoir influencé de façon heu-

reuse le malade de Bound et Hackett. Le régime déchloruré n'a pas donné de succès bien probants, il reste un élément d'appoint.

La prescription d'extraits hépatiques et de substances lipotropes a été utilisée sans qu'on puisse en déterminer nettement la valeur.

Enfin, signalons l'effet souvent heureux du repos au lit sur l'évolution des œdèmes.

Bien entendu, un traitement symptomatique sera ajouté à la demande au cours de l'évolution : antibiotiques et gammaglobulines en cas d'infections intercurrentes; calcithérapie en cas de tétanie; traitement des troubles digestifs (c'est ainsi que chez notre malade la diarrhée a paru s'atténuer sous l'action d'hordénine). Il faut éviter autant que possible l'installation des épisodes diarrhéiques qui aggravent considérablement les désordres sanguins.

Si les œdèmes sont absents ou discrets, l'enfant peut mener une vie normale, tout en évitant les accidents infectieux et les fatigues importantes. Si les œdèmes s'intensifient, il semble préférable d'imposer le repos au lit.

CONCLUSIONS

A l'occasion d'une observation originale, nous avons abordé le problème de l'hypoprotéinémie essentielle de l'enfant, problème qui ne représente qu'un des aspects des multiples désordres protidiques possibles et encore mal connus. Cette observation nous a permis de retrouver l'œdème, les troubles digestifs, les accidents de tétanie associés sur le plan biologique à une hypoprotéinémie, qui constituent les éléments principaux décrits dans l'ensemble des observations que nous avons pu passer en revue.

Plus particulière et plus intéressante nous paraît être l'existence, chez notre malade, d'une hyperamino-acidurie, quantitative et qualitative, que les moyens modernes d'exploration permettent de mettre en évidence. Ce trouble, découvert pour la première fois par Bound et Hackett chez leur malade, n'est pas retrouvé constamment. Il nous paraît, malgré sa rareté relative, devoir mériter une place de choix : c'est en effet un des meilleurs arguments qui viennent étayer l'hypothèse d'un déficit enzymatique général entravant la synthèse des protéines à l'origine du syndrome.

Toutefois, bien des points demeurent obscurs. Il faut espérer que les méthodes d'investigation de plus en plus perfectionnées dont nous disposons permettront une connaissance plus intime du métabolisme protidique. Peut-être un traitement à visée étiologique permettra-t-il alors d'enrayer les troubles engendrés par ce syndrome, syndrome non bénin certes, puisque plusieurs enfants sont morts et que la plupart des autres, soumis à une évolution chronique, restent sous la menace de complications graves.

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes Condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Reconnaissant envers mes Maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes Confrères pour des frères, et s'ils devaient apprendre la médecine ou recourir à mes soins, je les instruirais et les soignerais sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes. Si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

VU :

Le Doyen :
R. SIGALAS.

Le Président de Thèse :
FONTAN.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER
Bordeaux, le 24 Novembre 1955.
Le Recteur :
E. DELAGE.

BIBLIOGRAPHIE

ALBRIGHT (F.), BARTTER (F.-C.) and FORBES (A.-P.). — The fate of human serum administered intravelnously to a patient with idiopathic hypo-albuminemia and hypoglobulinemia. *Transactions of Association of American Physicians*, 1949, *64*, 204-213.

BERNHEIM (M.), FRANÇOIS (R.), BIANCO (E.) et GILLY (R.). — Hypoprotidémie essentielle chez l'enfant, ses rapports avec l'hypogammaglobulinémie. *Pédiatrie*, X, *5*, 1955, 507-514.

BINGER (M.-W.) and KEITH (N.-M.). — General edema of indeterminate etiology. Report of three cases. *J.A.M.A.*, *109*, July 1937, 1-6.

BOUND (J.-P.) and HACKETT (W.-R.). — Idiopathic hypoproteinaemic œdema and aminoaciduria in an infant. *Archives of Disease in childhood*, 1953, *28*, 104-109.

COPE (C. L.) and GOADBY (H. K.). — Study of a case of idiopathic hypoproteinemia. *Lancet*, 1935, *1*, 1038-1040.

CORBEEL (L.), LAHEY (E.) et GUEST (G.-M.). — Hypogammaglobulinémie chez l'enfant. *Arch. Fr. péd.*, XI, *6*, 1954, 561-578.

DEBRÉ (R.), ROYER (P.), LESTRADET (H.) et REISER (D.). — L'hypoprotéinémie idiopathique de l'enfant. *Sem. des Hôp.*, 1953, *1*, 1899-1906.

DELAITRE, FONTY. — Un cas d'hypoprotéinémie d'apparence essentielle avec hypogammaglobulinémie chez un enfant de 2 ans. *Arch. Fr. Péd.*, II, *6*, 1954, 641-643.

DENT (C. E.). — Quelques désordres du métabolisme des acides aminés. *Exposés annuels de Biochimie Médicale*, 13e série, 79-87.

Despirito (A.). — Hypoproteinemia. *Clinical proceedings of the children's hospital*, 10, *3*, mai 1954, 118-120.

Dvorak (J.), Kubovy (A.), Zazvorka (Z.) und Hons (J.). — Ein Fall von idiopathischer Hypoalbuminämie mit Aminoacidurie beim Saügling. *Helvetica Paediatrica Acta*, 1954, *9-3*, 258-263.

Falk (W.) and Laron (Z.). — Idiopathic hypoproteinemia associated with Clubbing, eosinophilia and gastric anacidity. *Annales Paediatrici*, *184*, 89-100, 1955.

Fontan (A.) et Martin (Cl.). — Hypoprotidémie idiopathique de l'enfant avec hyperaminoacidurie. *Pédiatrie*, X, *5*, 1955, 515-525.

Fontan (A.) et Martin (Cl.). — Hypoprotidémie idiopathique de l'enfant avec hyperaminoacidurie. *Journ. Méd. de Bordeaux*, 132, *10*, oct. 1955, 982-983.

Gitlin (D.), Landing (B. H.) Whipple (H.). — The localization of homolgous plasma proteins in the tissues of young human brings as demonstrated with fluorescent antibodies. *Journ. of Exper. Med.*, 1953, *97*, 163-176.

Hertzog (F. V.) and Faust (O. A.). — Œdema associated with temporary idiopathic hypoproteinemia. *Journ. of Pediat.*, *36*, 641-645, 1950.

Homburger (F.), Petermann (M. L.). — Studies on hypoproteinemia - Familial idiopathic dysproteinemia, *Blood*, 1949, *4*, 1085-1108.

Janeway (A.). — Hypergammaglobulinemia associated with severe recurrent and chronic non specific infection. *American Journal of diseases of children*, 88, *3*, 1954, 388-392.

Jean (R.). — Hypo ou agammaglobulinémie isolée chez l'enfant. *Presse Méd.*, 1953, *61*, 828-829.

Jonsson (B. J.) and Lagercrantz (V.). — Severe hypoproteinemia probably caused by hepatic damage. *Acta Pediat.*, 1950, *39*, 165-170.

Jungmann. — Uber eine isolierte strörung das Salzstoffwechsels. *Klin Wochenschrift*, 1922, *2*, 1546.

KREBS (E.-G.). — Depression of gammaglobulin in hypoproteinemia due to malnutrition. *Journ. Lab. and Clin. Med.*, 1946, *31*, 85-89.

LEVESQUE (J.), COFFIN (R.), AUPLAY, DEHELLY, BRIZARD, SEBOUCQ et RENAUT (Mme). — Hypoprotéinémie essentielle et agammaglobulinémie chez l'enfant à la naissance. *Arch. Fr. Ped.*, *10*, 1953, 879-882.

MELNICK (D.) and COWGILL (G. R.). — The problem of hypoproteinemia. *Yale Journ. Biol. and Med.*, *10*, 49-63 (oct.), 1937.

MESSINGER (M. J.). — Generalized œdema associated with hypoproteinemia. *Canadian M.A.J.*, 1946, *55*, 381-383.

MYERS (W. K.) and TAYLOR (F. H. L.). — Hypoproteinemia probably due to deficient formation of plasma proteins. *J.A.M.A.*, 1933, *101*, 198-200.

O'DONOVAN (D. K.), GRATH (J.) and GALVIN (C.). — Hepatic disease with chronic œdema as sole clinical feature. *Irish Journ. Med. Sciences*, 1950, *299*, 517-523.

POLLACK (H.) and HALPERN (S. L.). — The relation of protein metabolism to disease. *Advances in protein chemistry*, vol. VI, 1951, 383-453.

REISER (D.). — Contribution clinique à l'étude des hypoprotéinémies idiopathiques de l'enfance. Thèse Paris 1952, 1-47.

RYTAND (D. A). — Edema with unexplained hypoproteinemia. *Arch. of Internal Medicine*, 1942, *69*, 251-262.

SALOMONSEN (L.). — Œdema causae ignotae. *Nordisk Medicïn*, 1945, *25*, 727-728.

SCHICK (B.) and GREENBAUM (J. W.). — Edema with hypoproteinemia due to a congenital defect in protein formation. *Journ. of Pediat.*, 1945, *27*, 241-245.

SCHÖNENBERG (H.). — Essentielle Hypoproteinämie mit Tetanie. *Annales Paediatrici*, 182, *6*, 1954, 355-372.

Thompson (W. H.), Quarrie (Mc) and Bell (E. T.). — Edema associated with hypogenesis of serum proteins and atrophic changes in the liver, *Journ. of Ped.*, 1936, 7, 604-619.

Wyngaarden (J. B.), Crawford (J. D.), Chamberlin (H. R.) and Lever (W. F.). — Idiopathic hypoproteinemia — report of case of transient edema, depression of plasma albumin and gamma globulin and eosinophilia. *Ped.*, 1952, 9, 729-734.